

AUS DEN MEDIZINISCHEN KLINIKEN UND POLIKLINIKEN DER
JUSTUS LIEBIG - UNIVERSITÄT GIESSEN

Direktoren: Prof. Dr. Kühn, Prof. Dr. Lasch, Prof. Dr. Dengler

Verhalten einiger Faktoren der Blutgerinnung und des Fibrinolytischen Systems bei Lebererkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Harry Vogt

aus Nikopol

Gießen 1969

AUS DEN MEDIZINISCHEN KLINIKEN
UND POLIKLINIKEN
DER
JUSTUS LIEBIG - UNIVERSITÄT
GIESSEN

Direktoren: Prof. Dr. Kühn, Prof. Dr. Lasch, Prof. Dr. Dengler

VERHALTEN EINIGER FAKTOREN DER BLUTGERINNUNG UND DES FIBRINO-
LYTISCHEN SYSTEMS BEI LEBERERKRANKUNGEN.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Harry Vogt
aus Nikopol

Gießen 1969



Dekan: Prof. Dr. H. Rettig
Referent: Prof. Dr. M.H. Hörder
Korreferent: Prof. Dr. H. Dost

Emilie und Martha Vogt
gewidmet

Inhaltsverzeichnis.

<u>Einleitung</u>	Seite 1
<u>Material und Methoden</u>	" 2
Labormaterial, Labormethoden	" 2
Statistik	" 6
Krankengut	" 8
Normalwerte	" 9
<u>Ergebnisse</u>	" 9
Quickwert	" 9
Faktor V	" 10
Faktor VII	" 11
Proaktivator	" 12
Fibrinplatten	" 12
Euglobulinlysezeitbestimmung	" 16
Vergleiche und Korrelationen	" 18
<u>Diskussion</u>	" 23
Quickwertbestimmung	" 23
Faktor V	" 23
Faktor VII	" 24
Proaktivator	" 25
Fibrinolyse	" 26
<u>Zusammenfassung</u>	" 29
<u>Zusammenfassung der statistischen Berechnungen</u>	" 31
<u>Literaturverzeichnis</u>	" 34

Einleitung.

Der Bestimmung von Faktoren der Blutgerinnung zur Diagnose und Verlaufskontrolle von Lebererkrankungen kommt eine wesentliche Bedeutung zu.

In der vorliegenden Arbeit werden Quickwert, Faktor V und Faktor VII bei verschiedenen Lebererkrankungen bestimmt. Außerdem werden Proaktivator und Fibrinolyse untersucht und ihre Bedeutung hinsichtlich Verlauf und Diagnostik von Lebererkrankungen diskutiert.

Der Quickwert, mit dem Aktivitäten von Faktor VII, Faktor X, Prothrombin, Faktor V, Antithrombinen und Fibrinogen erfaßt werden, erlaubt eine grobe Orientierung über das Verhalten der genannten Faktoren.

Faktor V, ein Pseudoglobulin, wird in der Leber gebildet (Linke 1950). Er ist bei der Bildung von Blut - und Aktivierung von Gewebsthromboplastin beteiligt.

Faktor VII, ein β - Globulin, das ebenfalls in der Leber gebildet wird, wirkt bei der Aktivierung des Gewebsthromboplastins mit.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen über Quickwert, Faktor V und Faktor VII werden mit denen von Witte und Dirnberger (1953), J. Jürgens (1956, 1957, 1958), Broicher, Egli und Mitarbeitern (1960) verglichen.

Der Proaktivator, ein von Müllertz (1955) postulierter Faktor der Fibrinolyse, ist noch nie isoliert nachgewiesen worden. Seine Existenz wird als Arbeitshypothese angenommen und sein Verhalten bei Lebererkrankungen mit dem von Quickwert, Faktor V, Faktor VII und Fibrinolyse in Beziehung gesetzt.

Die Fibrinolyse wird mit zwei verschiedenen Methoden bestimmt, dem Euglobulinlysetest nach Milstone (1941) und der Fibrinplattenmethode nach Astrup und Müllertz (1952). Es wird die Korrelation beider aufgestellt und auf ihre Signifikanz geprüft. Des weiteren werden Quickwert, Faktor V, Faktor VII, Proaktivator und Fibrinolyse miteinander verglichen und eine Deutung des Verhaltens von Proaktivator und Fibrinolyse bei verschiedenen Lebererkrankungen versucht.

Material und Methoden.

Labormaterial, Labormethoden.

Humancitratplasma:

Nach Punktion der Cubitalvene 9 ml Blut in ein steriles Röhrchen ablaufen lassen, das zuvor mit 1 ml Natriumcitrat (3,8 %) beschickt worden ist. Das Röhrchen wird dreimal zum Durchmischen gekippt. Nach 10 Minuten Zentrifugieren bei 4000 U/ min wird das Plasma abgehebert und, soweit es nicht sofort verarbeitet wird, in mehreren Portionen eingefroren. Die Blutentnahme wird bei demselben Stauungsdruck vorgenommen, so daß sich dabei ergebende Fehler hinsichtlich der fibrinolytischen Aktivität (Amery, Vermylen u. Mitarb. 1962) vernachlässigen lassen.

Puffer:

Es werden Veronalpuffer mit ph 7,3 und ph 7,8 verwendet. Die Herstellung erfolgt nach vorgegebenen Anweisungen (Documenta Geigy 1962).

Thromboplastin:

Es wird menschliches Gehirnthromboplastin verwendet. Die Präparation erfolgt nach Dam und Glavind (1939). Neben dem selbst präparierten menschlichen Gehirnthromboplastin wird auch Affenhirnthromboplastin der Firma Behring eingesetzt. Entsprechend der Anwendung der Thromboplastinarten werden verschiedene Eichkurven angelegt.

Faktor V und Faktor VII - freies Testplasma ist einmal von der Firma Hoffmann La Roche zur Verfügung gestellt worden, zum anderen von der Firma Behring.

Quickwert:

Durch Zugabe von Calcium und Thromboplastin im Überschuß gerinnt Citratplasma. In diesem System sind Faktor VII, Faktor X, Prothrombin und Faktor V limitierende Faktoren, Antithrombin und Fibrinogen erweisen sich erst bei stärkeren Aktivitätsveränderungen als solche. Ausführung s. Quick (1936).

Faktor V - Bestimmung:

Die Versuchsanordnung entsprechend der Bestimmung des Quickwerts wird durch Zugabe Faktor V - freien Testplasmas abgeändert. Alle anderen Gerinnungsfaktoren liegen dann im Überschuß vor, und Faktor V wird zum limitierenden Faktor. Durchführung s. Owren (1947).

Faktor VII - Bestimmung:

Das Prinzip gleicht dem der Faktor V - Bestimmung, jedoch wird diesmal Faktor VII - freies Testplasma hinzugegeben. Zur technischen Durchführung s. Jürgens und Beller (1959).

Rindercitratplasma:

Es wird durch Eröffnung der A. carotis communis eines frisch getöteten Rindes gewonnen und analog dem Humancitratplasma behandelt.

Thrombin:

Topostasin Roche (3000 N.J.H.) wird mit 15 ml 50 %igem Glycerin - Aqua dest. - Gemisch zu einer Stammlösung von 200 E/ ml verdünnt und ist somit für einige Zeit in der Tiefkühltruhe haltbar. Bei Verwendung wird mit Aqua bidest. die gewünschte Konzentration eingestellt.

Streptokinase:

Streptase Behring (100 000 E/ ml) wird mit Veronalpuffer (ph 7,8) aufgelöst und zu einer Lösung von 8000 E/ ml verdünnt.

Humanfibrinogen:

Ist von der Firma Kabi zur Verfügung gestellt worden. 1 Teil Fibrinogen wird in 99 Teilen Aqua bidest. unter sterilen Bedingungen aufgelöst und tiefgefroren. Zum endgültigen Gebrauch wird die bei Zimmertemperatur aufgetaute Stammlösung mit Veronalpuffer (ph 7,8) auf 0,125 % weiterverdünnt.

Proaktivatorbestimmung nach Blix (1962):

Um die Wirkung der Inhibitoren des fibrinolytischen Systems herabzusetzen, wird Rindercitratplasma mit Humancitratplasma vermischt (Doleschel, Auerswald 1961). Durch das Rindercitratplasma wird das benötigte Eiweiß im Überschuß zur Verfügung gestellt, durch Thrombin zur Gerinnung gebracht und nach Aktivierung der Fibrinolyse durch Streptokinase wieder aufgelöst. Die Lysezeit erlaubt Rückschlüsse auf die Intensität der Fibrinolyse. Die Streptokinase überführt den hypothetischen Proaktivator, der in diesem System der limitierende Faktor ist, in den Aktivator des Plasminogens (s. Schema S. .). Deshalb kann das Maß der fibrinolytischen Aktivität zu dem Vorhandensein des Proaktivator in Relation gesetzt werden.

Technik:

Zu 0,1 ml Rindercitratplasma werden 0,05 ml zuvor im Verhältnis 1/10 mit Veronalpuffer (ph 7,8) verdünntes Humancitratplasma, nach 15 Sekunden 0,05 ml Streptokinase (8000 E/ ml) und nach weiteren 15 Sekunden 0,1 ml Thrombin (30 E/ ml) pipettiert. Das Röhrchen wird nach Zugabe jedes Testpartners zum Mischen einmal leicht geschüttelt. Es wird die Lysezeit gemessen und mittels einer Eichkurve in Prozent des Normalwertes ausgedrückt.

Euglobulinlysezeitbestimmung:

Es wird die Zeit gemessen, die verstreicht, bis ein durch Einwirkung von Thrombin geronnenes Euglobulinklumpchen aufgelöst ist. In der Euglobulinfraktion befinden sich ca. 10 % der gesamten Plasmaproteine, darunter Plasminogen, Faktor V, Faktor VII und Fibrinogen. Außerdem sind geringe Mengen von Faktor IX und Spuren von Antiplasmin enthalten. Durchführung s. Milstone (1941).

Herstellung der Eichkurven:

Quickwert: Mit Michaelispuffer pH 7,3 wird aus 3 - 5 verschiedenen Normalplasmen durch Überpipetieren eine Verdünnungsreihe von 100 %, 50 %, 25 %, 12,5 % und 6,25 % hergestellt. An den Einzelverdünnungen wird die Thromboplastinzeit gemessen und auf doppellogarithmisches Papier eingetragen. Der normale Durchschnittswert beträgt bei Citratplasma 13 Sekunden. Anhand der Eichkurve können die Sekundenwerte in Prozent des Normalwertes abgelesen werden.

Die Eichkurven für die Bestimmung von Faktor V, Faktor VII und Proaktivator werden im Prinzip analog angelegt.

Fibrinplattenmethode nach Astrup und Müllertz (1952):

Es werden Humanfibrinplatten von konstanter Schichtdicke angefertigt, die mit dem zu untersuchenden Plasma beschickt werden. Ist dieses fibrinolytisch aktiv, so wird das Humanfibrin gespalten, die Fibrinplatte verliert an dieser Stelle ihre Opaleszenz. Es bilden sich runde Zonen (= Lysehöfe) aus (s. Abb. 1 und 2), deren Fläche einen Rückschluß auf die fibrinolytische Aktivität des Plasmas zuläßt. Da das Plasminogen eine gewisse Affinität zu Fibrinogen besitzt, bleibt es bei der Fibrinogenherstellung zum Teil an diesem adsorbiert (Sherry und Mitarb. 1959, Doleschel, Auerswald 1961). Durch die Fibrinolyseaktivatoren des Testplasmas wird dieses Plasminogen ebenfalls in Plasmin überführt, so daß eine Verstärkung der fibrinolytischen Aktivität des Plasmas eintritt (Doleschel, Auerswald 1961). Wird das adsorbierte Plasminogen durch Erhitzen der Fibrinplatten auf 85° C zerstört, so gestattet ein Vergleich der Lysehofflächen desselben Testplasmas auf erhitzten und unerhitzten Platten Rückschlüsse auf das Maß der Fibrinolyseaktivatoren.

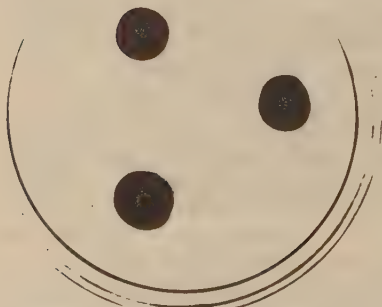


Abb. 1. Patient D., Fibrinplatte unerhitzt, 20 Stunden bei 37° C inkubiert.

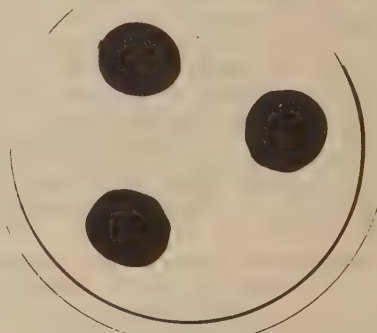


Abb. 2. Patient D., Fibrinplatte unerhitzt, 48 Stunden bei 37° C inkubiert.

Durchführung.

In eine sterile Petrischale ($\varnothing$ = 10 cm) werden 0,2 ml Thrombin (40 E/ ml) und dazu 8 ml 0,125 %ige mit Veronalpuffer (ph 7,8) hergestellte Humanfibrinogenlösung pipettiert. Die Schale wird 10 Sekunden zum Durchmischen geschwenkt und 30 Minuten erschütterungsarm gelagert. Die entstandene Fibrinschicht ist 1,4 mm hoch. Jede Platte wird mit 3mal 0,03 ml Testlösung beschickt und 48 Stunden lang in einem Brutschrank bei 37° C inkubiert. Die Lysehöfe werden nach jeweils 20, 24, 28, 44 und 48 Stunden ausgemessen. Die Messung erfolgt mit einem Stechzirkel. Die Lysehöfe haben annähernd Ellipsen- oder Kreisform und sind charakterisiert durch das Produkt aus dem größten Durchmesser und jenem, der senkrecht zu diesem steht. Für jede Fibrinplatte wird das arithmetische Mittel dieser Produkte errechnet.

Um das an das Fibrin adsorbierte Plasminogen zu zerstören, ist eine zweite Gruppe von Fibrinplatten 40 Minuten bei 85° C im Sterilisator gelagert, nach dem Abkühlen mit Testplasma beschickt und wie oben angeführt behandelt worden. Dabei haben sich unregelmäßige Lysehöfe ergeben (Abb. 3). Nachdem die Fibrinplatten nur 30 Minuten bei 85° C inkubiert worden sind, und die Lysehöfe weiter unregelmäßig geblieben sind (Abb. 4), ist auf eine Auswertung der erhitzten Fibrinplatten verzichtet worden.

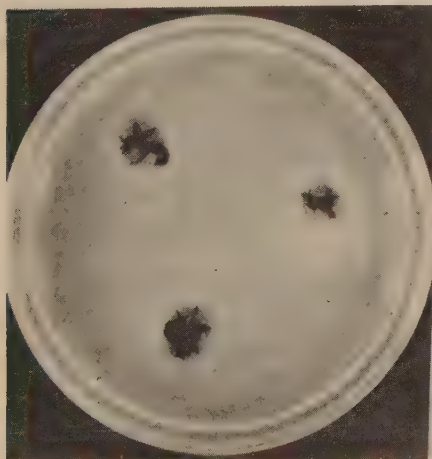


Abb. 3. Patient Sch., Fibrinplatte 45 Min. bei 85° C inkubiert, 48 Std. im Brutschrank bei 37° C.

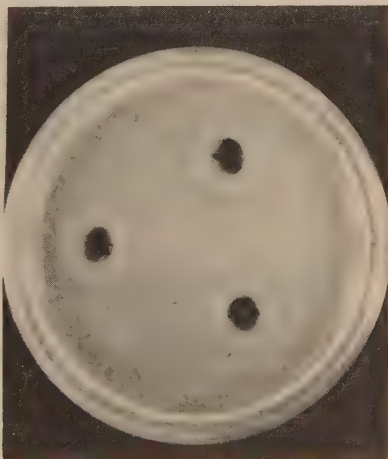


Abb. 4. Patient W., Fibrinplatte 30 Min. bei 85° C inkubiert, 48 Std. im Brutschrank bei 37° C.

Statistik.

Da verschiedene Ergebnisgruppen nicht normalverteilt sind (Abb. 5), und die Anzahl der Versuchspersonen teilweise gering ist, sind ausschließlich verteilungsfreie Methoden zur Anwendung gelangt. Es ist auch nicht das arithmetische Mittel, sondern der Medianwert berechnet worden.

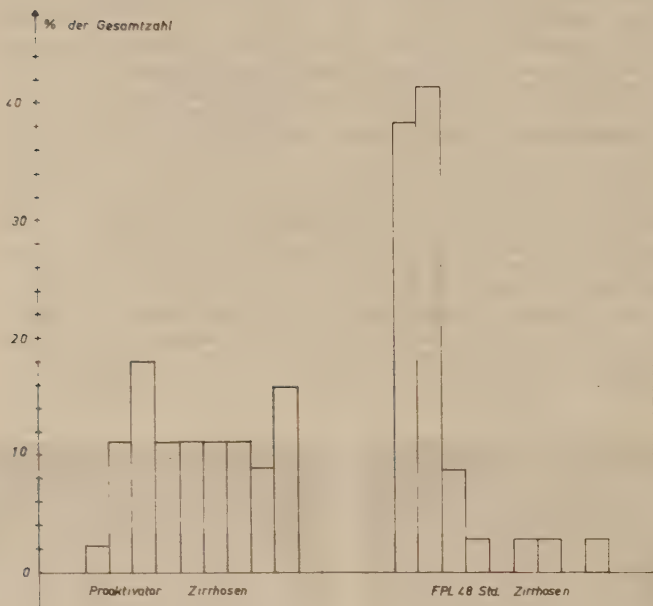


Abb. 5.

Verteilungshistogramme von Proaktivator und fibrinolytischer Aktivität (FPL 48 Std.) bei Leberzirrhose. Eine Säulenbreite entspricht bei Proaktivator einem Intervall von 25 %, bei Fibrinplatten einem Intervall von 1 cm.

Es sind an statistischen Methoden zur Anwendung gekommen:

Medianwertberechnung:

Der Medianwert ist derjenige Wert, der eine Reihe von Maßzahlen, die der Größe nach geordnet sind, in zwei Hälften teilt.

White - Test:

Er beruht darauf, daß die Meßwerte zweier zu verglei-

chender Gruppen, nachdem diese zu einer Gruppe zusammengefaßt worden sind, der Größe nach geordnet und anschließend durchnummeriert werden (Rang). Die Ränge, welche die Meßdaten einer Gruppe erhalten, werden dann mit denjenigen verglichen, die bei einer rein zufälligen Verteilung der Ränge entstehen würden.

χ^2 - Test und Fischers Vierfeldertest:

Beide sind zur Beantwortung von Alternativfragen geeignet und werden gleichsinnig angewandt. In denjenigen Fällen, in denen die Voraussetzungen für den χ^2 - Test nicht erfüllt sind, nämlich N sehr klein ist, kommt Fischers Vierfeldertest zur Anwendung. Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Unterschied zwischen den zu vergleichenden Gruppen besteht, kann nach Berechnung des χ^2 - Wertes aus statistischen Tafeln entnommen werden. Bei der Anwendung von Fischers Vierfeldertest wird nach Anlegen einer Vierfeldertafel aus den Werten in den Kästchen, den Spalten - und Reihen-summen mit Hilfe von statistischen Tafeln sofort auf die Wahrscheinlichkeit eines Unterschiedes zwischen den beiden Gruppen geschlossen.

Spearman's Rangkorrelationskoeffizient:

Mit diesem Test wird die Beziehung zwischen zwei Variablen überprüft, nachdem sie in zwei Rangfolgen gebracht worden sind.

In der vorliegenden Arbeit wird ein statistischer Wert als signifikant bezeichnet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner oder gleich 5 % ist.

Es ist folgende Literatur verwendet worden:

Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage, J.R. Geigy, Basel, 1962.

Henrysson, St., Haseloff, O.W., Hofmann, J.H.: Kleines Lehrbuch der Statistik, Walter de Gruyter u.Co., Berlin, 1960.

Hofstätter, H.R., Wendt, D.: Quantitative Methoden der Psychologie, Johann - Ambrosius - Barth - Verlag, München, 1966.

Mittenecker, E.: Planung und statistische Auswertung von Experimenten, Franz Deuticke Verlag, Wien, 1958.

Siegel, S.: Nonparametric statistics for the behavioral sciences, Mc Graw - Hill Book Comp. Inc., New York, Toronto, London, 1956.

Krankengut.

Es besteht aus 53 männlichen und 45 weiblichen Patienten im Alter von 23 - 80 Jahren. Das Durchschnittsalter beträgt 46,45 Jahre. Nach Diagnosen aufgegliedert ist die Verteilung folgendermaßen:

akute Hepatitis: 26 Patienten, 12 männliche, 14 weibliche, im Alter von 26 - 76 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 40,65 Jahren.

chronische Hepatitis: 20 Patienten, 8 männliche, 12 weibliche, im Alter von 23 - 71 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 44,9 Jahren.

Leberzirrhose: 52 Patienten, 33 männliche, 19 weibliche, im Alter von 33 - 80 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 53,8 Jahren.

Die Diagnosestellung ist nach folgenden Richtlinien erfolgt:

Akute Hepatitis: Zu dieser Gruppe werden diejenigen Patienten gezählt, bei denen folgende klinische und laborchemische Befunde erhoben werden:

Hepatomegalie, erhöhte Serumbilirubinwerte, pathologischer Thymoltrübungstest, Erhöhung von SGPT und SGOT, Erhöhung der α_1 - und α_2 -Globuline.

Eine akute Hepatitis wird weiterhin durch den SGPT - Wert gekennzeichnet. Wenn dieser unter 250 I.E. gelegen ist, wird sie als gering aktiv bezeichnet, wenn er mehr als 250 I.E. beträgt, als hochaktiv.

Chronische Hepatitis: Auch hier wird die Diagnose aus den klinischen und laborchemischen Untersuchungen gestellt. Bei allen Patienten ist die Erkrankung pathologisch histologisch gesichert worden.

Leberzirrhose: In dieser Gruppe werden Patienten untersucht, die die klassischen Symptome einer Leberzirrhose zeigen und bei denen laborchemisch eine Erhöhung der γ - Globulinfraction und pathologische Serumlabilitätsproben festgestellt worden sind. Bei einem Teil (33,3 %) ist zusätzlich eine pathologisch histologische Untersuchung erfolgt.

Eine Leberzirrhose wird als florid bezeichnet, wenn der SGPT - Wert über 35 I.E., als hochflorid, wenn er mehr als 100 I.E. beträgt.

Eine " Leberzirrhose mit Zeichen portaler Hypertension " wird bei Patienten mit röntgenologisch sichtbaren Ösophagusvarizen, mit Aszites, oder mit einer klinisch tastbar vergrößerten Milz diagnostiziert, wobei diese Symptome kombiniert auftreten können.

Normalwerte.

Zur Festlegung der Normalwerte sind 45 männliche und fünf weibliche klinisch gesunde Personen im Alter von 20 - 67 Jahren und einem Durchschnittsalter von 27,13 Jahren untersucht worden. Bei keiner hat die Anamnese einen Anhalt für eine abgelaufene Lebererkrankung geboten.

Hinsichtlich ihres Alters werden sie in zwei Gruppen eingeteilt:

Die Personen der ersten Gruppe haben ein Durchschnittsalter von 22,73 Jahren, die zweite Gruppe besteht aus 4 Frauen und 5 Männern mit einem Durchschnittsalter von 47,4 Jahren.

Bei einem Vergleich dieser Gruppen hinsichtlich Quickwert, Faktor V, Faktor VII und Proaktivator mit Hilfe des White - Testes ist kein signifikanter Unterschied festgestellt worden. Außerdem sind die fünf weiblichen mit den 45 männlichen Probanden in Bezug auf Quickwert, Faktor V, Faktor VII und Proaktivator anhand des White - Testes verglichen worden. Auch in diesem Fall ist kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen gewesen.

Ergebnisse.

Quickwert:

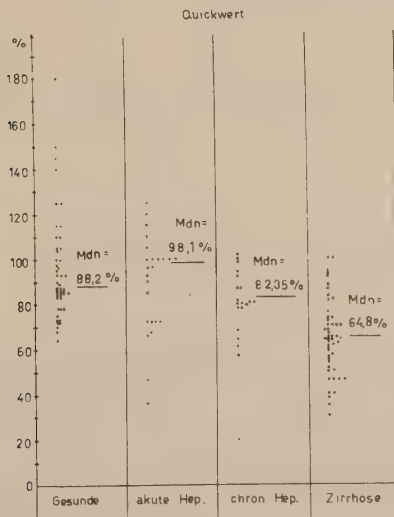


Abb. 6. Verhalten des Quickwerts bei Normalpersonen, Patienten mit akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose.

Der Medianwert beträgt bei der Gruppe von Normalpersonen 88,2 %, bei Patienten mit akuter Hepatitis 98,1 %, bei chronischer Hepatitis 82,3 %, bei Leberzirrhose 64,8 % (s. Abb. 6). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Normalwerten und den Werten der Patienten mit akuter Hepatitis (White - Test), jedoch zwischen Gesunden und Patienten mit chronischer Hepatitis und zwischen der Gruppe Normalpersonen und den Patienten mit Leberzirrhose (White - Test).

Faktor V.

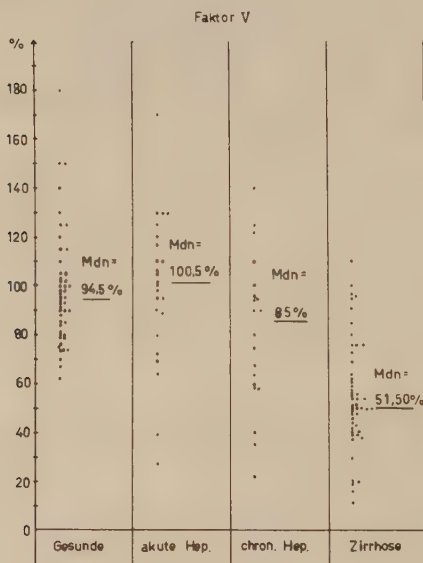


Abb. 7. Das Verhalten von Faktor V bei Gesunden, bei Patienten mit akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose.

Bei Patienten mit Leberzirrhose fällt der Medianwert von 51,5 % am tiefsten ab. Die Gruppen mit chronischer Hepatitis und mit akuter Hepatitis haben einen Medianwert von 85 % bzw. 100,5 % (s. Abb. 7).

Bei einem Vergleich der Faktor V - Werte von Gesunden mit denen von Patienten mit akuter Hepatitis anhand des White - Testes erweist sich kein signifikanter Unterschied, jedoch besteht ein solcher zwischen der Gruppe Normalpersonen

und Patienten mit chronischer Hepatitis und zwischen Gesunden und Patienten mit Leberzirrhose.

Faktor VII.

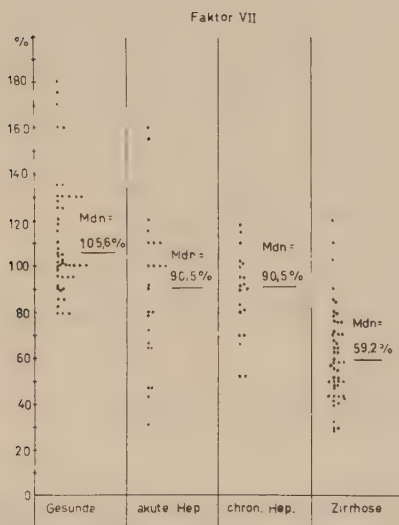


Abb. 8. Das Verhalten von Faktor VII bei Gesunden, bei Patienten mit akuter Hepatitis, mit chronischer Hepatitis und Leberzirrhose.

Der Medianwert bei akuter und chronischer Hepatitis ist gleich, beträgt 90,5 % und ist somit gegenüber dem Normalwert von 105,6 % erniedrigt. Bei Patienten mit Leberzirrhose zeigt wiederum der Medianwert von 59,2 % den tiefsten Abfall.

Im Gegensatz zur Quickwert- und Faktor V - Bestimmung besteht ein signifikanter Unterschied von Normalpersonen zu Patienten mit akuter Hepatitis und zwischen Gesunden und Patienten mit chronischer Hepatitis, außerdem zwischen Normalpersonen und Patienten mit Leberzirrhose.

Der Proaktivator.

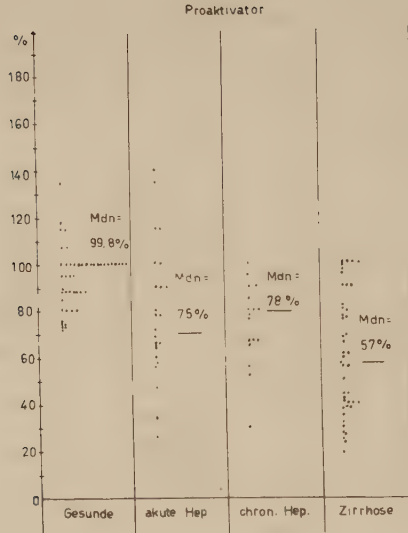


Abb. 9. Das Verhalten des Proaktivators bei Gesunden, bei akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose.

Er ist bei Patienten mit akuter Hepatitis im Medianwert auf 75 %, bei chronischer Hepatitis auf 78 % und bei Leberzirrhose auf 57 % erniedrigt. Bei akuter und chronischer Hepatitis fällt er also stärker ab als Quickwert, Faktor V und Faktor VII, während er sich bei Leberzirrhose ähnlich wie Faktor VII verhält.

Bei einem statistischen Vergleich anhand des White - Testes zwischen Gesunden einerseits und Patienten mit akuter Hepatitis, mit chronischer Hepatitis und mit Leberzirrhose andererseits erweist sich ein signifikanter Unterschied.

Fibrinplatten (nicht erhitzt).

Nach 48 Stunden Inkubation bei 37° C ist bei 59,6 % der Normalpersonen eine meßbare Fibrinolyse festzustellen, die zum Teil sehr gering ist (s. Abb. 10). Bei den meisten Plasmen zeigen sich die ersten Lysehöfe nach 44 - 48 Stunden, wie aus Abb. 10 ersichtlich ist, und nur ein Plasma wird bereits nach 20 Stunden meßbar fibrinolytisch (2,2 %).

Bei der Gruppe mit akuter Hepatitis ist die Zahl der Fibrinplatten mit Lysezonen von 11,8 % nach 30 Stunden auf 88,3 % (= 15 Plasmen) nach 48 Stunden angestiegen.

Von 17 Patienten mit chronischer Hepatitis haben nach 28 Stunden 5 (29,4 %) meßbare fibrinolytische Aktivität, nach 48 Stunden zeigen nur 11 meßbare Lysehöfe und unterscheiden sich somit nur gering von der Gruppe Normalpersonen.

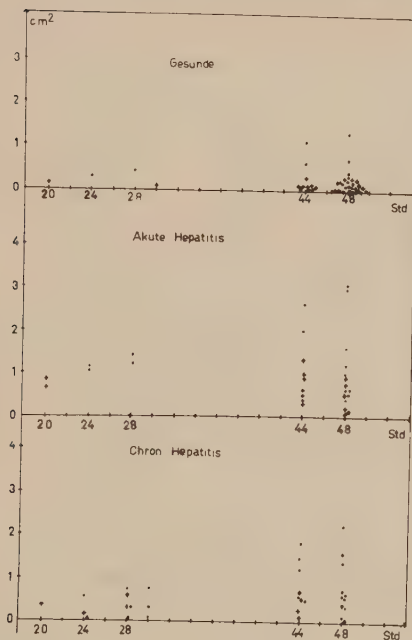


Abb. 10. Fibrinolyse (FPL unerhitzt). Plasmen, die zum ersten Mal meßbar fibrinolytisch werden, sind mit + bezeichnet.

Bei den Patienten mit Leberzirrhose ist die Fibrinolyse wesentlich stärker ausgeprägt (Abb. 11) 72,3 % der Plasmen weisen nach 28 Stunden eine meßbare fibrinolytische Aktivität auf. Nach demselben Zeitraum ist nur bei 11,8 % der Patienten mit akuter Hepatitis und 29,4 % der Patienten mit chronischer Hepatitis eine Fibrinolyse festzustellen. Nach 48 Stunden steigt die Zahl der fibrinolytischen Plasmen bei leberzirrhosekranken Patienten auf 97 %, d.h. also, daß die meisten Plasmen von Patienten mit Leberzirrhose innerhalb der ersten 28 Stunden meßbare Lysehöfe aufweisen, während bei Gesunden, bei Patienten mit akuter Hepatitis oder chronischer Hepatitis die Mehrzahl der Plasmen erst nach 28 Stunden Inkubation fibrinolytisch meßbar wird (Abb. 12).

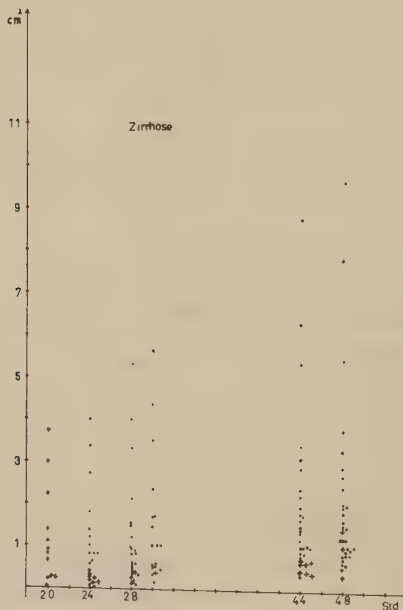


Abb. 11. Fibrinolyse bei Leberzirrhose (FPL unerhitzt). Plasmen, die zum ersten Mal meßbar fibrinolytisch werden, sind mit + bezeichnet.

Eine Nebeneinanderstellung der eigenen Messungen (Abb. 12) ergibt, daß die Fibrinplattenmethode als klinische Funktionsprüfung die beste Aussagekraft bezüglich der Diagnostik von Lebererkrankungen bei Verwendung der 28 Stunden - Werte hat, da im weiteren Versuchsverlauf auch die Zahl der gesunden Probanden mit meßbarer Fibrinolyse zunimmt (Abb. 12).

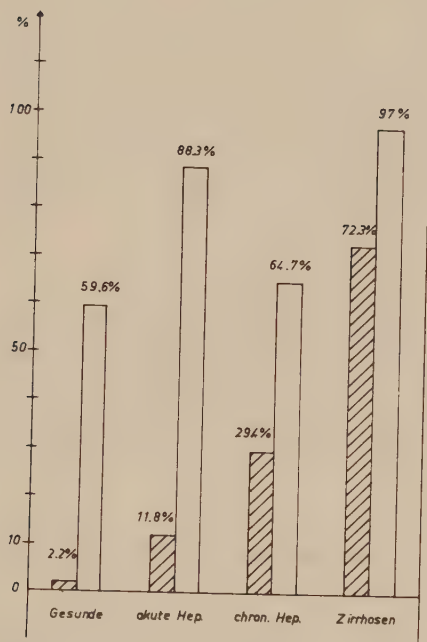


Abb. 12. Fibrinolyse bei Normalpersonen, akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose. Fibrinplatten " 28 Std." schraffiert, Fibrinplatten " 48 Std. " unschraffiert. Auf der Ordinate sind die Prozente der Gesamtzahl angegeben.

Euglobulinlysezeitbestimmung.

Nach der auf Seite 3 angeführten Methode wird die Lysezeit eines Euglobulinklumpchens gemessen. Der Beobachtungszeitraum der Lyse liegt bei 3 1/2 Stunden.

Eine Euglobulinlysezeit von weniger als 3 1/2 Stunden haben 2,1 % der Normalpersonen, 11,1 % der Patienten mit akuter Hepatitis, 41,2 % der Patienten mit chronischer Hepatitis, 70,5 % der Patienten mit Leberzirrhose.

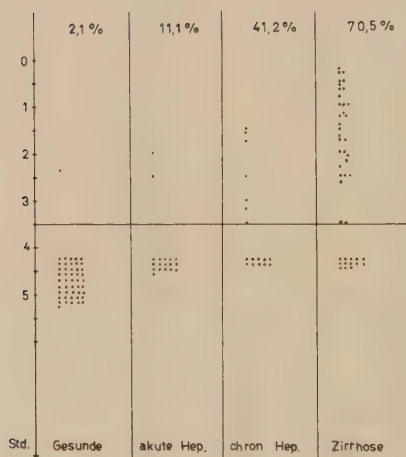


Abb. 13. Euglobulinlysezeit.

Alle Plasmen, die die Lysezeit von 3 1/2 Stunden überschreiten, werden zu den Gruppen von Punkten unter dem Querstrich zusammengefaßt.

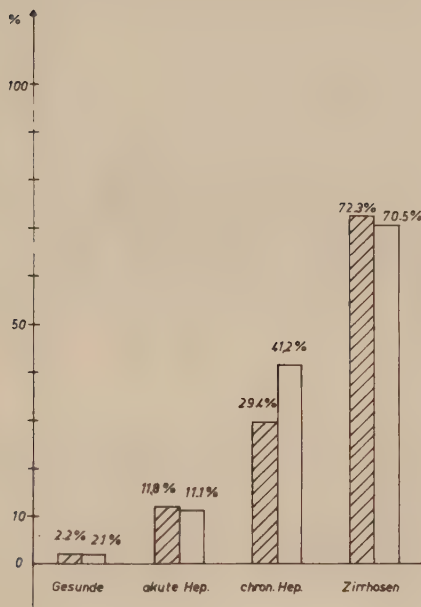


Abb. 14. Vergleich zwischen Fibrinolyse, gemessen mit Fibrinplatten (28 Stundenwert) und Euglobulinlysezeit.

Es ist aus Abb. 14 ersichtlich, daß die Fibrinplattenmethode nach Astrup und Müllertz (1952) und die Euglobulinlysezeitbestimmung nach Milstone (1941) in ihrer Reaktion ähnlich empfindlich sind. Außerdem besteht bei den Patienten mit Leberzirrhose eine signifikante Korrelation zwischen Fibrinolyse, gemessen mit Fibrinplatten (FPL 28 Std.) und Euglobulinlysezeit ($r = - 0,798$), d.h. bei einer Verkürzung der Euglobulinlysezeit ist eine verstärkte Fibrinolyse der Fibrinplatten zu erwarten.

Vergleiche und Korrelationen.

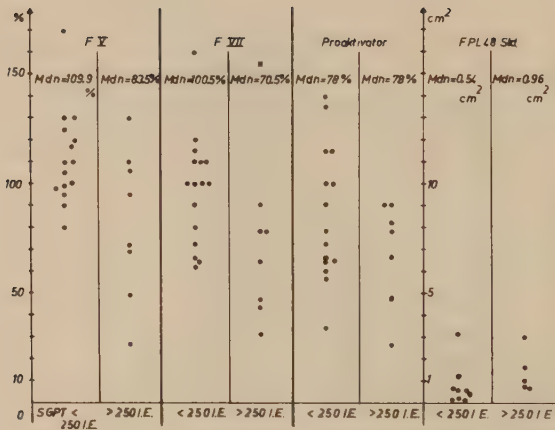


Abb. 15. Das Verhalten von Faktor V, Faktor VII, Proaktivator und der fibrinolytischen Aktivität (FPL 48 Std.) bei akuter Hepatitis, gering florid (SGPT < 250 I.E.) und hoch florid (SGPT > 250 I.E.).

Die Unterschiede hinsichtlich des Verhaltens von Faktor V sind signifikant, desgleichen von Faktor VII. Bei Proaktivator und Fibrinolyse ist kein statistisch signifikanter Unterschied zu sichern gewesen.

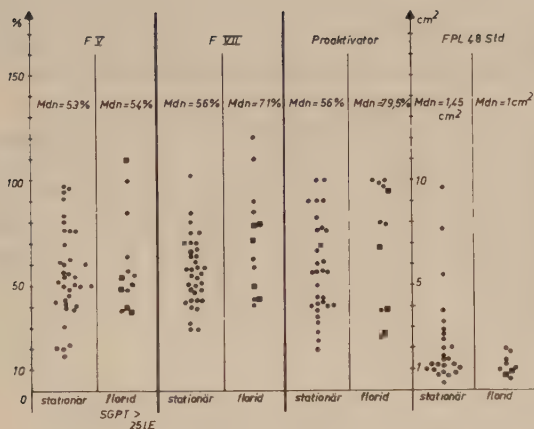


Abb. 16. Das Verhalten von Faktor V, Faktor VII, Proaktivator und fibrinolytischer Aktivität bei Patienten mit stationärer (SGPT < 25 I.E.) und florider (SGPT > 25 I.E.) bzw. hochflorider Leberzirrhose. Die Patienten mit hochflorider Leberzirrhose haben einen SGPT - Wert über 100 I.E. und sind mit einem Quadrat bezeichnet.

Zwischen stationärer und florider Leberzirrhose ist weder hinsichtlich Faktor V, Faktor VII, Proaktivator oder Fibrinolyse (FPL 48 Std.) ein signifikanter Unterschied zu sichern gewesen, desgleichen nicht zwischen stationärer und hochflorider, was die Werte von Faktor V, Faktor VII und Proaktivator anbelangt, jedoch ist die Fibrinolyse bei der Gruppe von hochfloriden Leberzirrhosen gegenüber den Patienten mit stationärer Leberzirrhose signifikant erniedrigt. Wenn also bei einem Patienten mit Leberzirrhose ein hochaktiver Prozeß (SGPT > 100 I.E.) vorliegt, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit eine geringe fibrinolytische Aktivität zu erwarten, d.h. daß die verstärkte fibrinolytische Aktivität bei Patienten mit Leberzirrhose nicht auf vermehrte Freisetzung von Gewebsaktivatoren (Shirai 1963) zurückgeführt werden kann, obwohl in der Leber von leberzirrhosekranken Patienten ein Gewebsaktivator gefunden worden ist, der in der Leber von gesunden Normalpersonen nicht vorhanden ist (Sherry und Mitarb. 1959).

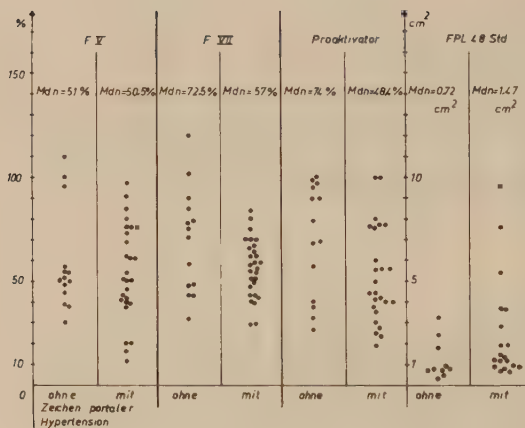


Abb. 17. Das Verhalten von Faktor V, Faktor VII, Proaktivator und fibrinolytischer Aktivität (FPL 48 Sta.) bei der Gruppe von Patienten mit Zeichen portaler Hypertension und bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Zeichen portaler Hypertension.

Hinsichtlich des Verhaltens von Faktor V, Faktor VII und Proaktivator ist statistisch kein Unterschied zwischen beiden Gruppen nachzuweisen gewesen, obwohl eine gewisse unterschiedliche Verteilung der Messwerte ersichtlich ist (s. Abb. 17). Dagegen unterscheidet sich in ihrer fibrinolytischen Aktivität (FPL 48 Sta.) die Gruppe von Leberzirrhosen mit Zeichen portaler Hypertension signifikant von den Patienten ohne Zeichen portaler Hypertension.

Es ist ein Versuch gemacht worden im Verhalten von Faktor V, Faktor VII und Proaktivator im Vergleich zur Fibrinolyse eine Korrelation zu finden. In allen Fällen ist der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet worden.

Bei akuter und chronischer Hepatitis ist keine signifikante Korrelation gefunden worden. Die genauen Werte sind aus der Zusammenstellung der statistischen Ergebnisse (S. 31) zu entnehmen.

Bei den Patienten mit Leberzirrhose haben sich folgende Beziehungen ergeben:

Die Korrelation zwischen Faktor V und der fibrinolytischen Aktivität (FPL 48 Std.) ist nicht signifikant ($r = - 0,108$). Zwischen Faktor VII und Fibrinolyse liegt eine signifikante Beziehung vor ($r = - 0,3391$), desgleichen zwischen Proaktivator und Fibrinolyse ($r = - 0,479$) wie aus Abb. 18 und Abb. 19 ersichtlich ist.

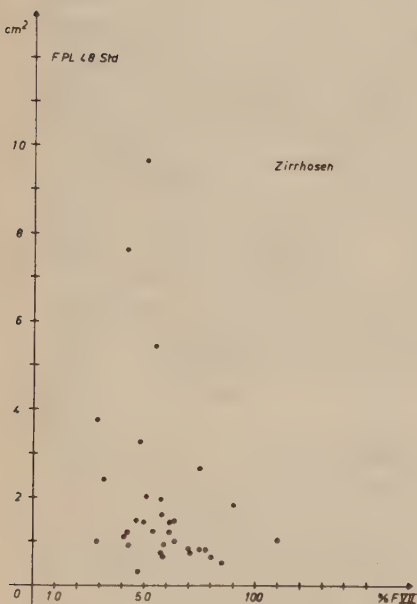


Abb. 18. Beziehung zwischen Faktor VII und der Fibrinolyse (FPL 48 Std.) bei Leberzirrhose.

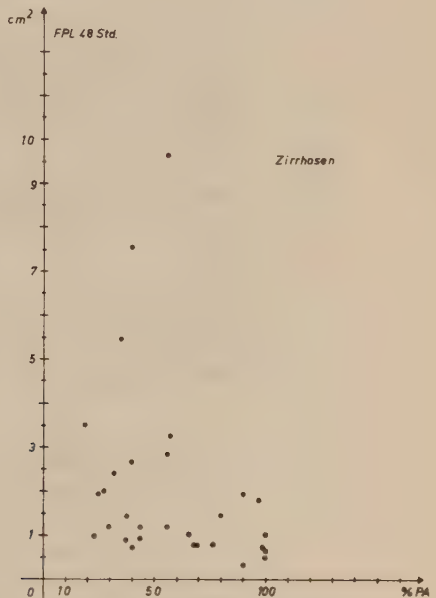


Abb. 19. Beziehung zwischen Proaktivator und Fibrinolyse (FPL 48 Std.) bei Leberzirrhose.

Beide Korrelationskoeffizienten sind negativ und nicht sehr hoch, doch kann man folgern, daß eine gewisse Beziehung besteht zwischen einem Faktor VII - Abfall

und einem Ansteigen der Fibrinolyse, desgleichen zwischen einem Abfall des Proaktivators und einem Ansteigen der fibrinolytischen Aktivität, wobei letztere etwas ausgeprägter ist.

Zur Kontrolle sind dieselben Korrelationsrechnungen bei der Gruppe von Normalpersonen gemacht worden.

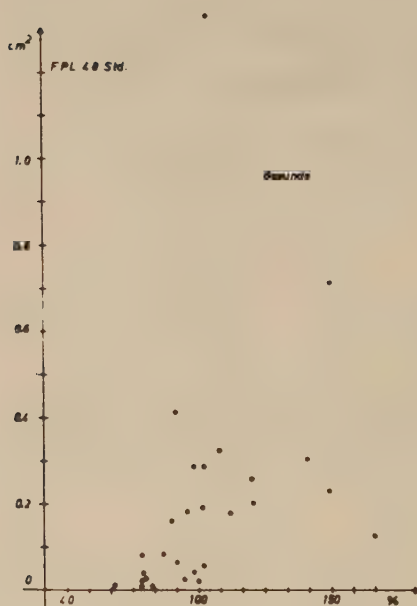


Abb. 20. Beziehung zwischen Faktor V und der Fibrinolyse (FPL 48 Std.) bei Normalpersonen.

Die Werte der Korrelationskoeffizienten sind aus der Zusammenstellung S. 32 zu entnehmen. Die Korrelationen sind positiv und zum Teil signifikant. Wahrscheinlich liegen Scheinkorrelationen vor, doch ist ersichtlich (s. Abb. 20), daß die Beziehungen anders als bei Patienten mit Leberzirrhose sind.

Diskussion.

Quickwertbestimmung.

Es werden mit ihr Aktivitäten von Faktor VII, Faktor X, Prothrombin, Faktor V, Antithrombinen und Fibrinogen erfaßt. Sie hat klinisch eine orientierende Bedeutung und spiegelt nur bedingt die Aktivitätsveränderungen der einzelnen Gerinnungsfaktoren wieder; denn nur ausgeprägte Abweichungen vom Normalwert führen zu einem Quickwertabfall oder -anstieg (Witte und Dirnberger 1953).

J. Jürgens hat mehrere Arbeiten über das Verhalten von Quickwert, Faktor V und Faktor VII neben anderen Gerinnungsfaktoren veröffentlicht (1956, 1957, 1958), desgleichen haben Witte und Dirnberger (1953) und Broicher, Egli und Mitarb. (1960) darüber publiziert.

Ein Vergleich der eigenen Ergebnisse ergibt Übereinstimmung mit denen der obengenannten Untersucher (s. Abb. 6).

Faktor V

ist ein Pseudoglobulin, welches im Plasma vorkommt und in der Leber gebildet wird (Linke 1950). Er ist gleichermaßen bei der Bildung von Blutthromboplastin und Aktivierung von Gewebsthromboplastin beteiligt.

J. Jürgens (1958) gibt an, daß Faktor V bei Patienten mit Leberzirrhose im Mittelwert auf 60 % erniedrigt ist, bei chronischer Hepatitis mit Übergang in Zirrhose bei ca. 70 % und bei akuter Hepatitis bei 90 % liegt.

Witte und Dirnberger (1953) finden Faktor V vorwiegend bei schweren Leberparenchymschäden erniedrigt; Heinrich (1957), Kopp und Gerhartz (1966) und Broicher, Egli und Mitarb. (1960) kommen zu denselben Ergebnissen. Bei chronischer Hepatitis finden letztere Faktor V im Normalbereich.

Durch die eigenen Untersuchungen werden die Ergebnisse der angeführten Autoren bestätigt.

Faktor V fällt bei hochaktiver akuter Hepatitis signifikant stärker ab als bei gering aktiver (s. Abb. 15). Der stärkste Faktor-V-abfall wird bei schwer destruktiven Leberprozessen gefunden. So ist bei einer Patientin, die ein ges. Bilirubin von 10,75 mg % und SGPT von 1260 I.E. aufgewiesen hat, auf 27 % gesunken.

Der Faktor-V-abfall ist bei Leberzirrhose mit Zeichen portaler Hypertension etwas ausgeprägter als bei Leberzirrhose ohne Zeichen portaler Hypertension (s. Abb. 17), womit die Ergebnisse von Broicher, Egli und Mitarb. (1960) bestätigt werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß Faktor V im Plasma der Schwere des Leberparenchymschadens entsprechend abfällt und dieser Abfall bei Leberzirrhose mit Zeichen portaler Hypertension etwas ausgeprägter ist als bei Leberzirrhose ohne Zeichen portaler Hypertension.

Faktor VII

ist ein β - Globulin (Molgew. 196 000), welches in der Leber gebildet wird (Naegeli und Mitarb. 1960). Er ist bei der Aktivierung des Gewebsthromboplastins beteiligt. Witte und Dirnberger (1955) finden ihn bei unbehandelter akuter Hepatitis im Mittelwert auf 01 % erniedrigt; gemäß J. Jürgens (1956) sinkt er bei akuter Hepatitis auf 50 %, bei Leberzirrhose sogar unter 50 %. Nach den Untersuchungen von Broicher, Egli und Mitarb. (1960) liegt er bei akuter Hepatitis im Mittel bei 68,7 %, bei chronischer Hepatitis und bei kompensierter Leberzirrhose ist er im Normalbereich; bei dekompensierter Leberzirrhose sind die Mittelwerte ausgeprägter pathologisch. Kopp, Gerhartz (1966) und Heinrich (1957) kommen zu ähnlichen Ergebnissen.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen der oben angeführten Autoren ist nach den eigenen Ergebnissen der Faktor - VII - abfall im Plasma bei akuter Hepatitis und Leberzirrhose nicht so stark ausgeprägt. Bei chronischer Hepatitis liegt Übereinstimmung mit Broicher, Egli und Mitarb. (1960) vor.

Eine Ursache der differierenden Ergebnisse läßt sich in einer unterschiedlichen Zusammensetzung des Patientengutes und in dem Unterschied zwischen Median - und Mittelwert finden. Bei den eigenen Untersuchungen ist der Medianwert errechnet worden. Er ist nur bei einer idealen Normalverteilung mit dem Mittelwert identisch.

Nach den eigenen Ergebnissen ist Faktor VII bei akuter hochaktiver Hepatitis im Vergleich zu gering aktiver signifikant erniedrigt (Abb. 15), d.h. daß Faktor VII entsprechend der Leberparenchymschädigung abfällt. Der Abfall ist am ausgeprägtesten bei der Gruppe von Patienten mit Leberzirrhose, jedoch werden nicht so niedrige Einzelwerte wie bei Faktor V gefunden (s. Abb. 7 und 8).

Der Proaktivator.

Er soll Globulincharakter haben und im Plasma, Serum, Milch, Aszites, Fruchtwasser, Sperma, Urin, Tränen, Speichel und Liquor zu finden sein (Naegeli und Mitarb. 1960, Schwick 1964). Müllertz (1955) hat ihn bei der Untersuchung des Wirkungsmechanismus der Streptokinase postuliert. Folgende Eigenschaften des Proaktivators sind bisher erarbeitet worden:

Während der Bildung des Aktivators wechseln weder Plasminogen noch Plasmingehalt (Lassen 1958).

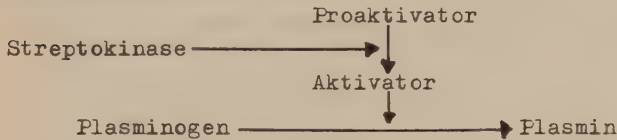
Streptokinase wirkt direkt auf Plasminogen durch Abspaltung eines Peptidstückes, das Shulman und Rife (1964) "Plasminopeptid" nennen.

Plasminogen und Proaktivator haben dieselbe elektrophoretische Beweglichkeit (Norman 1960).

Spötl und Constantini (1967) erklären die enge Korrelation zwischen Proaktivator und Plasminogen durch die Existenz eines Proaktivator - Plasminogen-Moleküls.

Rimon und Mitarb. (1966) ändern das Plasminogenmolekül so ab, daß es nur noch reine Proaktivatoreigenschaft hat.

Die Existenz des Proaktivators wird in der vorliegenden Arbeit als Arbeitshypothese angenommen. Im folgenden Fibrinolyse-schema soll seine Stellung im Rahmen des Fibrinolysevorganges erläutert werden.



Plasminogen, ein γ - Globulin (Molgew. 141 000), wird durch Streptokinase in zwei Stufen aktiviert. Die Streptokinase reagiert sofort und stöchiometrisch mit dem Proaktivator, um einen Aktivator zu bilden (Sherry und Mitarb. 1959). Dieser ist proteolytisch und überführt Plasminogen in Plasmin. Dabei wird ein Peptid vom Plasminogenmolekül gespalten, so daß das Plasminmolekül (Molgew. 107 000) kleiner ist als das Plasminogenmolekül (Norman 1960). Plasmin wirkt weiter auf Fibrin und andere Proteine, indem es Arginin - Lysinbindungen, Ester und Amide dieser beiden Aminosäuren hydrolysiert (Naegeli und Mitarb. 1960). Dabei wird auch die Streptokinase von Plasmin zu niedermolekularen Bruchstücken abgebaut (Schwick 1964).

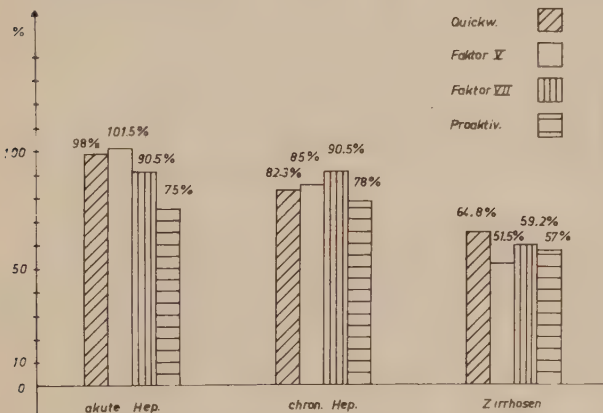


Abb. 21. Das Verhalten von Quickwert, Faktor V, Faktor VII und Proaktivator bei Hepatitis und Leberzirrhose.

In Abbildung 21 sind noch einmal Quickwert, Faktor V, Faktor VII und Proaktivator nebeneinandergestellt worden. Es ist daraus ersichtlich, daß der Proaktivator bei akuter und chronischer Hepatitis stärker abfällt als Faktor V und Faktor VII. Besonders ausgeprägt ist diese Differenz bei akuter Hepatitis, während sich bei der Gruppe von Leberzirrhosen Faktor V, Faktor VII und Proaktivator etwa gleich verhalten.

Obwohl zwischen florider und hochflorider akuter Hepatitis hinsichtlich des Proaktivators mit dem White + Test an dem vorliegenden Krankengut kein statistisch signifikanter Unterschied zu sichern möglich war, kommt ihm bei akuter Hepatitis infolge des ausgeprägten Abfalls sicher eine diagnostische Bedeutung zu (s. Abb. 15).

Neben diesen Folgerungen erfolgt durch die eigenen Untersuchungen eine Bestätigung der Befunde v. de Loos und Schmiesings (1966), die den Proaktivator bei akuter Hepatitis im Mittelwert auf 70 % und bei Leberzirrhose auf 55 % erniedrigt finden.

Fibrinolyse.

Ratnoff (1949) hat die Lysezeit recalcifizierten Plasmas gemessen und bei 26 von 29 Patienten mit Leberzirrhose eine pathologische Fibrinolyse beobachten können, bei 13 Fällen mit akuter Hepatitis hat er in keinem Fall eine Verkürzung der Lysezeit gefunden. Stefanovic und Mitarb. (1961), die nach derselben Methode wie Ratnoff (1949) ihre Untersuchungen durchgeführt haben, können bei 86 % der Patienten mit Leberzirrhose eine verkürzte Lysezeit nachweisen. Grossi und Mitarb. (1961) finden bei 25 von 51 Patienten mit Leberzirrhose eine Verkürzung der Euglobulinlysezeit. Bei Lebererkrankungen weisen de Nicola und Soardi (1958) eine verstärkte Fibrinolyse nach (vergleiche auch weitere Literaturangaben: Purcell u. Phillips 1963, Beaumont und Mitarb. 1956, Kwaan und Mitarb. 1956, Shirai 1963).

Die eigenen Ergebnisse bestätigen zum Teil die der oben angeführten Untersucher. Patienten mit Leberzirrhose haben eine am meisten gesteigerte Fibrinolyse und unterscheiden sich signifikant von der Gruppe Normalpersonen bezüglich der 28 Stundenwerte der Fibrinplattenmethode, jedoch haben auch die Gruppen mit akuter Hepatitis eine signifikant stärkere Fibrinolyse als Normalpersonen (s. Abb. 10 - 12).

Als Ursache für eine gesteigerte Fibrinolyse bei Lebererkrankungen werden folgende Möglichkeiten diskutiert:

1. Ansteigen der Aktivatoren der Fibrinolyse. Dabei kann es sich um Aktivatoren des Blutes oder Gewebes handeln (Shirai 1963),
2. Absinken der Inhibitoren der Fibrinolyse (Beaumont und Mitarb. 1956, Grossi und Mitarb. 1964).

Bei Leberzirrhose wird außerdem angenommen, daß eine gesteigerte Fibrinolyse

3. als Antwort auf eine Verbrauchskoagulopathie auftreten kann (Deutsch 1966, Hörder und Mitarb. 1968) oder
4. Ausdruck einer verminderten Clearance der Leber für Faktoren des fibrinolytischen Systems ist (Guest und Mitarb. 1968, Hörder 1969).

Die Befunde Shirais (1963), der eine starke Aktivitätssteigerung der Fibrinolyse bei akuter Hepatitis und bei Leberzirrhose im degenerativen Schub findet, können nicht bestätigt werden. Die eigenen Ergebnisse sprechen gegen das Freiwerden eines Gewebsaktivators, wie ihn Sherry und Mitarb. (1959) in der Leber von Leberzirrhosekranken Patienten nachweisen, und gegen das Ansteigen eines Aktivators des Blutes. Der Proaktivator ist bei akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose erniedrigt, es besteht bei Leberzirrhose darüber hinaus eine signifikante Korrelation zwischen Proaktivatorabfall und Ansteigen der fibrinolytischen Aktivität (s. Abb. 19). Außerdem besteht nach den eigenen Untersuchungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen gering- und hochaktiver akuter Hepatitis hinsichtlich der Fibrinolyse (s. Abb. 15); bei der Gruppe von Leberzirrhosen weisen stationäre sogar eine signifikant höhere Fibrinolyse auf als hochfluoride (s. Abb. 16), d.h. nach den eigenen Ergebnissen ist bei Leberzirrhose im degenerativen Schub kein Ansteigen, sondern im Gegensatz zu Shirai (1963) ein Abfallen der fibrinolytischen Aktivität zu erwarten.

Neben dem Proaktivator wird auch Plasminogen bei Lebererkrankungen erniedrigt gefunden (Witte und Dirnberger 1955, Pernokas und Brown 1963, Purcell und Phillips 1963).

Die Inhibitoren der Fibrinolyse sind bei Leberzirrhose ebenfalls erniedrigt (O'Connell und Mitarb. 1964). In vitro wirkt sich eine Verdünnung des Plasmas auf Hemmstoffe des fibrinolytischen Systems stärker aus als auf die Aktivatoren der Fibrinolyse, d.h. sie fallen schneller ab (Abe, Deutsch 1959, Sharp 1964, Lauritsen 1966). Die Fibrinolyse bei Normalpersonen nach 48 Stunden Inkubation der Fibrinplatten ist sicher darauf zurückzuführen. Lüscher (1963) spricht in diesem Zusammenhang von "Aktivierungsartefakten" der Fibrinolyse. Nach den eigenen Untersuchungen ist jedoch nicht auszuschließen, daß eine verstärkte Fibrinolyse bei Lebererkrankungen auf in vivo erniedrigte Inhibitoren derselben zurückzuführen ist.

Bei der Gruppe von Leberzirrhosen mit Zeichen portaler Hypertension liegt eine signifikant stärkere Fibrinolyse (FPL 48 Std.) vor als bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Zeichen portaler Hypertension (s. Abb. 17).

Untersucht man die Gruppen von stationären und floriden Leberzirrhosen auf Zeichen portaler Hypertension, so stellt man fest, daß von 32 Patienten mit stationärer Leberzirrhose 25 Zeichen portaler Hypertension haben, während bei 13 Patienten mit florider Leberzirrhose nur 4 Zeichen portaler Hypertension aufweisen. Die signifikant stärkere Fibrinolyse bei stationärer Leberzirrhose gegenüber hochflorider und die verstärkte Fibrinolyse bei Leberzirrhose mit Zeichen portaler Hypertension gegenüber der Gruppe von Leberzirrhosen ohne Zeichen portaler Hypertension ist demnach offensichtlich auf dieselbe Ursache zurückzuführen, nämlich auf die veränderte Hämodynamik. An Leberzirrhose erkrankte Patienten mit Zeichen portaler Hypertension haben eine wesentlich geringere Durchblutung der Leber mit Portalvenenblut (Hoffmeister 1966) als Gesunde. Das RES der Leber hat jedoch eine Klärfunktion für thromboplastisches Material (Spaet und Mitarb. 1961, Lee 1962) und Fibrinolyseaktivatoren (Guest und Mitarb. 1968, Hörder 1969), d.h. bei einem Absinken der Leberdurchblutung mit Portalvenenblut kommt es zu einer verstärkten intravasalen Gerinnung und zu einer erhöhten Fibrinolyse.

Nach den vorliegenden Ergebnissen erscheint die gestörte Clearance der Leber für Aktivatoren des fibrinolytischen Systems bei Leberzirrhose die Ursache für eine gesteigerte Fibrinolyse zu sein. Damit ist auch die Feststellung v. Kaullas (1966) am besten zu erklären, der bei Lebertransplantationen ein schnelles Ansteigen der Fibrinolyse findet während des kurzen Zeitraums, in dem die alte Leber entfernt und die transplantierte noch nicht ihre Funktion aufgenommen hat.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit ist das Verhalten von Quickwert, Faktor V, Faktor VII, Proaktivator und der fibrinolytischen Aktivität bei akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose untersucht worden.

Quickwert und Faktor V sind bei Patienten mit chronischer Hepatitis und Leberzirrhose gegenüber der Gruppe Normalpersonen signifikant erniedrigt. Faktor V fällt entsprechend der Schwere eines destruktiven Leberprozesses ab und zeigt bei hochaktiver akuter Hepatitis eine signifikante geringere Aktivität als bei wenig aktiver akuter Hepatitis. Hinsichtlich Faktor VII unterscheiden sich akute Hepatitis, chronische Hepatitis und Leberzirrhose signifikant von der Gruppe gesunder Kontrollpersonen. Er ist ebenfalls bei akuter hochaktiver Hepatitis signifikant erniedrigt gegenüber gering aktiver akuter Hepatitis; der tiefste Abfall im Medianwert ist bei Patienten mit Leberzirrhose zu finden, analog Quickwert und Faktor V.

Der Proaktivator zeigt bei akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose gegenüber der Gruppe von Normalpersonen eine signifikante Aktivitätsverminderung. Der Aktivitätsverlust ist bei akuter und chronischer Hepatitis ausgeprägter als derjenige von Quickwert, Faktor V und Faktor VII, während sich Proaktivator, Faktor V und Faktor VII bei Leberzirrhose im Medianwert nur gering unterscheiden.

Die fibrinolytische Aktivität wird mit dem Euglobulinlysetest nach Milstone (1941) und der Fibrinplattenmethode nach Astrup und Müllertz (1952) bestimmt. Beide Methoden sind gleich empfindlich, und es besteht bei Patienten mit Leberzirrhose eine hoch signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen, die mit beiden gewonnen werden.

Patienten mit akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose haben eine signifikant stärkere Fibrinolyse (FPL 28 Std.) als Normalpersonen. Sie ist bei Leberzirrhose am stärksten ausgeprägt, jedoch unterscheiden sich auch Patienten mit hochflorider Leberzirrhose signifikant von Patienten mit stationärer Leberzirrhose, da die Fibrinolyse bei letzteren signifikant erniedrigt ist. Aus diesem Ergebnis wird gefolgert, daß einem gesteigerten Gewebszerfall, wie er bei Leberzirrhose unter Freisetzung eines Gewebsaktivators diskutiert wird, als Ursache einer erhöhten fibrinolytischen Aktivität keine wesentliche Bedeutung zukommt.

Bei Leberzirrhose mit Zeichen portaler Hypertension besteht eine signifikante Zunahme der fibrinolytischen Aktivität gegenüber dieser Aktivität bei Leberzirrhose ohne Zeichen portaler Hypertension. Eine Untersuchung der Patienten mit stationärer und florider Leberzirrhose auf Zeichen portaler Hypertension hat aufgezeigt, daß 78,1 % der Patienten mit stationärer Leberzirrhose und nur 32,5 % der Patienten mit florider Leberzirrhose Zeichen portaler Hypertension aufweisen.

Abschließend wird die Ursache der gesteigerten fibrinolytischen Aktivität bei Lebererkrankungen und die verschiedenen Möglichkeiten der Fibrinolyseaktivierung besonders bei Leberzirrhose diskutiert.

Zusammenfassung der statistischen Berechnungen.

Vergleich der Patienten mit akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose mit Normalpersonen bezüglich Quickwert, Faktor V, Faktor VII und Proaktivator anhand des White - Testes.

Normalpersonen - akute Hepatitis:

Quickwert:	kein signifikanter Unterschied
Faktor V:	" " "
Faktor VII:	signifikanter Unterschied
Proaktivator:	" "

Normalpersonen - chronische Hepatitis:

Quickwert:	signifikanter Unterschied
Faktor V:	" "
Faktor VII:	" "
Proaktivator:	" "

Normalpersonen - Leberzirrhose:

Quickwert:	signifikanter Unterschied
Faktor V:	" "
Faktor VII:	" "
Proaktivator:	" "

Ein Vergleich der fibrinolytischen Aktivitäten (FPL 28 Std.) mit dem X²- bzw. Vierfelder Test zwischen den Patientengruppen mit Normalpersonen und zwischen den Patientengruppen untereinander.

Normalpersonen	-	akute Hepatitis:	Unterschied	signifikant
"	-	chron. Hepatitis:	"	"
"	-	Leberzirrhose:	"	"

akute Hepatitis	-	chron. Hepatitis:	kein signifikanter Unterschied
"	"	- Leberzirrhose:	signifikanter Unterschied
chron. Hepatitis	-	Leberzirrhose:	signifikanter Unterschied

Untersuchung des Verhaltens von Faktor V, Faktor VII, Proaktivator und der fibrinolytischen Aktivität (48 Stundenwerte der Fibrinplatten), durchgeführt mit dem White - Test.

Akute Hepatitis, gering aktiv (SGPT < 250 I.E.) - hochaktiv (SGPT > 250 I.E.):

Faktor V:	Unterschied	signifikant
Faktor VII:	"	"
Proaktivator:	Unterschied	nicht signifikant
Fibrinolyse:	"	" "

Leberzirrhose mit Zeichen portaler Hypertension -
Leberzirrhose ohne Zeichen portaler Hypertension:

Faktor V: Unterschied nicht signifikant
Faktor VII: " " "
Proaktivator: " " "
Fibrinolyse: Unterschied signifikant

Stationäre - aktive Leberzirrhose (SGPT > 25 I.E.):

Faktor V: Unterschied nicht signifikant
Faktor VII: " " "
Proaktivator: " " "
Fibrinolyse: " " "

Stationäre - hochaktive Leberzirrhose (SGPT > 100 I.E.):

Faktor V: Unterschied nicht signifikant
Faktor VII: " " "
Proaktivator: " " "
Fibrinolyse: Unterschied signifikant

Verschiedene Korrelationskoeffizienten, berechnet mit
der Rangkorrelation nach Spearman:

Es wird versucht, eine Beziehung zu finden
zwischen Faktor V, Faktor VII, Proaktivator, dem
Quotienten Alb/ γ -Glob und jeweils der fibrinolyti-
schen Aktivität (FPL 48 Std.).

Normalpersonen:

Korrelation zwischen Fibrinolyse (FPL 48 Std.) und:
Faktor V: signifikant ($r = 0,675$)
Faktor VII: " ($r = 0,6401$)
Proaktivator: nicht signifikant ($r = 0,292$)

Akute Hepatitis:

Korrelation zwischen Fibrinolyse (FPL 48 Std.) und:
Faktor V: nicht signifikant ($r = - 0,276$)
Faktor VII: " " ($r = - 0,1$)
Proaktivator: " " ($r = - 0,198$)

Chronische Hepatitis:

Korrelation zwischen Fibrinolyse (FPL 48 Std.) und:
Faktor V: nicht signifikant ($r = - 0,077$)
Faktor VII: " " ($r = + 0,191$)
Proaktivator: " " ($r = + 0,261$)

Leberzirrhose:

Korrelation zwischen Fibrinolyse (FPL 48 Std.) und:
Faktor V: nicht signifikant ($r = - 0,108$)
Faktor VII: signifikant ($r = - 0,339$)
Proaktivator: " ($r = - 0,479$)

Korrelation zwischen Fibrinolyse (FPL 48 Std.) und:
Alb/ γ -Globuline:
nicht signifikant ($r = - 0,154$)

Leberzirrhose mit Zeichen portaler Hypertension:

Korrelation zwischen Fibrinolyse (FPL 48 Std.) und:
Alb/ γ - Globuline: nicht signifikant ($r = - 0,265$)

Leberzirrhose:

Korrelation zwischen Fibrinolyse (FPL 28 Std.) und
der Euglobulinlysezeit nach Milstone (1941):
signifikant ($r = - 0,798$).

Literaturverzeichnis.

1. Abe, T., Deutsch, E.: Einfluß von Ionenaustauschern auf die durch Streptokinase induzierbare fibrinolytische Aktivität, Wien. Z. inn. Med. 40, 52 (1959).
2. Amery, A., Vermynen, J., Maes, H., Verstraete, M.: Enhancing the fibrinolytic activity in human blood by occlusion of blood vessels, Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) VII, 70 (1962).
3. Astrup, T., Müllertz, S.: The fibrin plat method for estimating fibrinolytic activity, Arch. Biochem. 40, 346 (1952).
4. Beaumont, J.L., Beaumont, V., Domart, A.: Recherches sur l'activité fibrinolytique spontane du plasma dans le cirrhose du foie, Rev. franc. Etud. clin. biol. 1, 667 (1956).
5. Blix, S.: The proactivator of the fibrinolytic system in human plasma, Acta med. scand. 171, 83 (1962).
6. Broicher, H., Egli, H., Kessler, K.: Gerinnungs-physiologische Untersuchungen und Leberfunktion, Dtsch. med. Wschr. 85, 1 (1960).
7. Dam, H., Glavind, J.: Application of tissue extract method for standardization of heparin, Scand. Arch. Physiol. 82, 221 (1939).
8. Deutsch, E.: Plasmatisch bedingte Blutungsübel, 4. Die Verbrauchskoagulopathie, Wien. klin. Wschr. 78, 339 (1966).
9. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage, J.R. Geigy, Basel 1962, Seite 66, 109, 277.
10. Doleschel, W., Auerswald, W.: On the role of human serum plasminogen activator during " spontaneous " activation of the fibrinolytic system, Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) VI, 45 (1961).
11. Grossi, C., Moreno, H., Rousselot, L.: Studies on spontaneous fibrinolytic activity in patients with cirrhosis of the liver and its inhibition by - aminocaproic acid, Ann. Surg. 153, 383 (1961).
12. Guest, M.M., Bond, T.P.: In vivo activation of fibrinolysis by peptone, Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) XIX, 593 (1968).
13. Heinrich, H.G.: Die Bedeutung der Gerinnungsanalyse des Blutes für die Diagnostik von Lebererkrankungen, Z. inn. Med. 12, 594 (1957).

14. Henrysson, St., Haseloff, O.W., Hofmann, J.H.:
Kleines Lehrbuch der Statistik, Walter de Gruyter
u. Co., Berlin 1960, Seite 72.
15. Hoffmeister, H.E.: Über die Durchblutungsgröße
bei Cirrhosekranken, Acta hepato - spleno.
13, 3 (1966).
16. Hofstätter, P.R., Wendt, D.: Quantitative Methoden
der Psychologie, Johann - Ambrosius - Barth - Verlag,
München 1966, Seite 133.
17. Hörder, M.H., Huth, K., Heene, D., Leinweber, B.,
Lasch, H.G.: Verbrauchskoagulopathie bei Leber-
zirrhose, Verh. dtsch. Ges. Inn. Med., 74. Kon-
gref, J.F. Bergmann - Verlag, München 1968,
Seite 150.
18. Hörder, M.H.; Consumption coagulopathy in liver
cirrhosis, Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.),
Suppl. im Druck.
19. Jürgens, J.: Leberdiagnostik mit der Blutgerin-
nungsanalyse, Med. Welt (Stuttg.), 857 (1958).
20. Jürgens, J.: Blutgerinnung bei Lebererkrankungen,
Mat. Med. Nordmark VIII, 1 (1956).
21. Jürgens, J.: Differentialdiagnose von Lebererkran-
kungen mit der Blutgerinnungsanalyse, Verh. dtsch.
Ges. Inn. Med., 63. Kongref, J.F. Bergmann - Verlag,
München 1957, Seite 513.
22. Jürgens, J., Beller, F.K.: Klinische Methoden der
Blutgerinnungsanalyse, G. Thieme - Verlag, Stutt-
gart 1959, Seite 213, 215.
23. J. Kaulla, K.N.: Nonenzymatic activation of the
fibrinolytic enzyme system, Fed. Proc. 25, 57 (1966).
24. Kopp, I., Gerhartz, H.: Die klinische Bedeutung der
Blutgerinnungsanalyse für die Beurteilung von Leber-
erkrankungen, Dtsch. Arch. klin. Med. 212, 97 (1966).
25. Kwaan, H., Mc Fadzean, H., Cook, J.: Plasma fibri-
nolytic activity in cirrhosis of the liver, Lancet
1956/ I, 132.
26. Lassen, M.: The esterase activity of the fibrino-
lytic system, Biochem. J. 69, 360 (1958).
27. Lauritsen, C.S.: The influence of time upon the in-
hibitors of plasmin by normal human serum, Scand. J.
clin. Lab. Invest, 18, 69 (1966).

28. Lee, L.: Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Shwartzman reaction, J. exp. Med. 115, 1065 (1962).
29. Linke, A.: Blutgerinnung und Leberfunktion, Dtsch. med. Wschr., 775 (1950).
30. Van de Loo, J., Schmiesing, G.: Faktoren des fibrinolytischen Systems bei Leberkrankheiten, Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) XIV, 580 (1966).
31. Lüscher, E.F.: Diagnostik der Fibrinolyse, V. Hamburger Symposion über Blutgerinnung, F.K. Schattauer - Verlag, Stuttgart 1963, Seite 15.
32. Milstone, H.: A factor in human blood, which participates in streptococcal fibrinolysis, J. Immunol. 42, 109 (1941).
33. Mittenecker, E.: Planung und statistische Auswertung von Experimenten, Franz Deuticke - Verlag, Wien 1958, Seite 13, 36, 144, 153, 155.
34. Müllertz, S.: Formation and properties of the activator of plasminogen and of human and bovine plasmin, Biochem. J. 61, 424 (1955).
35. Naegeli, Th., Matis, P., Gross, R., Runge, H., Sachs, H.W.: Die thromboembolischen Erkrankungen, F.K. Schattauer - Verlag, Stuttgart 1960, Seite 88, 89, 119, Tab. 3 u, 8.
36. De Nicola, P., Soardi, F.: Fibrinolysis in liver diseases. Study of 109 cases by means of the fibrin plate method, Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) II, 290 (1958).
37. Norman, P.S.: Some aspects of the chemistry of plasmin and its inhibitors, Amer. J. Cardiol., 390 (1960).
38. O'Connell, R., Grossi, C., Rousselot, L.: Role of inhibitors of fibrinolysis in hepatic cirrhosis, Lancet 1964/ II, 990.
39. Owren, P.A.: Parahaemophilia haemorrhagic diathesis due to absence of previously unknown clotting factor, Lancet 1947/ I, 446.
40. Pernokas, L., Brown, M.: Fibrinolysis and related plasma esterases in patients with cirrhosis, Gastroenterology 44, 44 (1963).

41. Purcell, G., Phillips, L.L.: Fibrinolytic activity in cirrhosis of the liver, Surg. Gynec. Obstet., 139 (1963).
42. Quick, A. J.: On the coagulation defect in pepton-shock, Amer. J. Physiol. 116, 535 (1936).
43. Ratnoff, O.: Date of lysis of plasma clots in normal and diseased individuals, with particular reference to hepatic disease, Johns. Hopk. Hosp. Bull. 84, 29 (1949).
44. Rimón, S., Stupp, Y., Rimón A.: Studies on the activation of plasminogen. III. Insoluble derivatives of the proactivator and the activator, Canad. J. Biochem. 44, 415 (1966).
45. Schwick, G.: Biochemie der Fibrinolyse, Behringwerk - Mitteilungen 44, 103 (1964).
46. Sharp, A.A.: Pathological fibrinolysis, Brit. med. Bull. 20, 3, 240 (1964).
47. Sherry, S., Fletcher, A.P., Alkjaersig, N.: Fibrinolysis and fibrinolytic activity in man, Physiol. Rev. 2, 39 (1959).
48. Sherry, S., Fletcher, A.P., Alkjaersig, N.: The fibrinolytic system; some physiological considerations in connective tissue, thrombosis and atherosclerosis, edited by I.H. Page, New York 1959.
49. Shirai, T.: Die fibrinolytische Aktivität des Blutes, Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 69. Kongreß, J.F. Bergmann - Verlag, München 1963, Seite 912.
50. Shulman, S., Rife, U.: Molecular changes in the activation of plasminogen, Biochem. biophys. Acta (Amst.), 86, 317 (1964).
51. Siegel, S.: Nonparametric statistics for the behavioral sciences, Mc Graw - Hill Book Comp. Inc., New York, Toronto, London 1956, Seite 96, 115.
52. Spaet, T.H., Horowitz, H.I., Zucker - Franklin, D., Cintron, J., Biezenski, J.J.: Reticuloendothelial clearance of blood thromboplastin in rats, Blood 17, 196 (1961).
53. Spöttl, F., Constantini, R.: Die Bedeutung des Proaktivators im fibrinolytischen Fermentsystem, Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) XVIII, 416, (1967).

54. Stefanovic, St., Rolovic, Z., Jancic, M., Glidzic, C.: L'activite' fibrinolytique de plasma dans les cirrhoses du foie, Proc. VIII. Congr. Europ. Soc. Haemat., Wien, 449 (1961).
55. Witte, S., Dirnberger, P.: Über die Verlängerung der Profibrinolysinzeit bei Leberkrankheiten, Klin. Wschr. 33, 931 (1955).
56. Witte, S., Dirnberger, P.: Klinische Untersuchungen über die Gerinnungsfaktoren Prothrombin, Faktor V und Faktor VII bei Lebererkrankungen und ihre Beeinflußbarkeit durch Vit K₁ und Synka - Vit, Klin. Wschr. 31, 781 (1953).

Herrn Professor Dr. med. M.H. Hörder danke ich für das Thema der vorliegenden Arbeit und für zahlreiche Anregungen.

Herrn Professor Dr. med. Pflanz habe ich für wertvolle Hinweise zu Gliederung und Statistik und Frau K. Mersch für die Einweisung in die Labortechnik zu danken.

Lebenslauf:

Am 30.5.1941 wurde ich als zweiter Sohn des Bauingenieurs Nikolaus Vogt und seiner Ehefrau, der Volksschullehrerin Emilie Vogt in Nikopol (UdSSR) geboren. Mein Vater wurde kurz nach meiner Geburt interniert und starb 1948 in einem Lager im Kaukasus. 1943 flohen meine Großmutter und meine Mutter mit meinem Bruder und mir nach Deutschland. Nach mehreren Aufenthalten in verschiedenen Flüchtlingslagern erhielt meine Mutter in Bayern eine Anstellung als Volksschullehrerin.

Im Herbst 1947 wurde ich in Zandt/Mittelfranken eingeschult und im Herbst 1951 in das humanistische Gymnasium in Ingolstadt aufgenommen. Nach 3 Jahren wechselte ich auf die Ulrich von Hutten-Oberrealschule in Stuttgart-Korntal, nach weiteren 3 Jahren auf das Gymnasium Radolfzell, da meine Mutter in der Zwischenzeit in Radolfzell als Volksschullehrerin tätig wurde. 1961 legte ich hier das Abitur ab, um danach die 15monatige Wehrpflicht abzuleisten. Im Herbst 1962 immatrikulierte ich mich an der Universität Freiburg im Breisgau und begann dort das medizinische Studium. Ein Jahr darauf bestand ich in Freiburg das Vorphysikum, im Frühjahr 1965 das Physikum. Danach schrieb ich mich an der medizinischen Akademie in Lübeck ein und legte dort im Frühjahr 1968 das Staatsexamen ab.

